

stärkere Gewichtszunahme erreichen kann als bei den unbehandelten Kontrolltieren.

Zu erwähnen ist noch, daß in unserer ersten Versuchsreihe — wie bei den früheren Versuchen — die Nebennieren der Tiere wesentlich vergrößert waren. Bei den 100 behandelten Kaninchen betrug das Gewicht beider Nebennieren zusammen 71—134 cg, im Durchschnitt 82,20 cg. Da frühere Untersuchungen ergeben hatten, daß das Gewicht beider Nebennieren von 100 normalen Kaninchen zusammen 42,34 g beträgt, so beträgt das Gewicht beider Nebennieren eines normalen Kaninchens daher durchschnittlich 42,34 cg. Daraus folgt, daß sich die Nebennieren der Kaninchen bei unseren hier geschilderten Mästungsversuchen im Durchschnitt um 39,86 cg, d. h., um 94,14 %, vergrößerten. Die Vergrößerung betraf auch hier, wie bei den früheren Versuchen, die Rindensubstanz und äußerte sich auch hier in der Vermehrung des Lipidgehaltes der Rindenzellen und vornehmlich in der Zellvermehrung der Zona reticularis. Bezüglich des histologischen Bildes verweisen wir auf das in der früheren Mitteilung Gesagte; es ist aber zu betonen, daß an den Nebennieren der hier besprochenen Versuche keinerlei Zerstörung des Gewebes (Narbenbildung) zu finden war und daß wir nur in vereinzelt Fällen wenige kleine nekrotische Herde in der Rinde finden konnten. Der letztere Umstand ist offenbar mit der schonungsvolleren Behandlung zu erklären.

Anlässlich der Obduktion der Versuchstiere konnten wir feststellen, daß die Erhöhung der Gewichtszunahme der mit NH_4OH behandelten Tiere in erster Linie auf bedeutender Vermehrung des Fettgewebes beruhe. Da die diesbezüglichen Einzelheiten im wesentlichen mit den Ergebnissen der zweiten Versuchsreihe übereinstimmen, sollen sie dort gemeinsam besprochen werden.

Da die Ergebnisse der hier beschriebenen Untersuchungen mit den Ergebnissen der Vorversuche in jeder Beziehung übereinstimmen und da sie auf Grund der statistischen Berechnungen entschieden als signifikant anzusprechen sind, darf man sagen, daß parallel mit der durch die Ammoniakbehandlung entstandene NNR-Hypertrophie, bzw. NNR-Hyperfunktion, das Körpergewicht der Versuchstiere bedeutend stärker zunimmt, als das Körpergewicht der in gleicher Weise ernährten, unbehandelten Kontrolltiere gleichen Anfangsgewichtes. Daraus folgt, daß sich die Gewichtszunahme (Fettansatz) der Tiere durch die künstliche (chemische) Steigerung der Funktion der NNR in beträchtlichem Maße erhöhen läßt. Es erscheint also angezeigt, auf dem durch unsere Versuche erschlossenen Wege fortzuschreiten und ein Mästungsverfahren zu erforschen, das auch in praktischer Hinsicht leicht und erfolgreich anzuwenden ist.

16. Mästungsversuche mit Ammoniumchlorid.

Die praktische Verwendung des NH_4OH als Mästungsmittel stößt auf mehrere Schwierigkeiten. Wegen seines unangenehmen, stechenden Geruches und ätzenden Geschmackes wird es von den Tieren auch in starker Verdünnung nur ungern genommen. Die Verabreichung durch die Magensonde ist — besonders bei größeren



Abb. 16. Erste Versuchsreihe, 2. Gewichtsgruppe; unbehandelte Kontrollkaninchen. Bauchhöhle nach Entfernung der Därme und des Mesenteriums. Gewicht des abdominalen Fettgewebes 80 g.



Abb. 17. Erste Versuchsreihe, Gewichtsgruppe 2; Bauchhöhle eines 8 Monate mit NH_4OH behandelten Kaninchens nach Entfernung der Därme und des Mesenteriums. Durch das beträchtlich vermehrte Fettgewebe der Bauchhöhle (850 g) werden die Nieren fast vollkommen, die Wirbelsäule ganz bedeckt und das kleine Becken vollständig ausgefüllt.

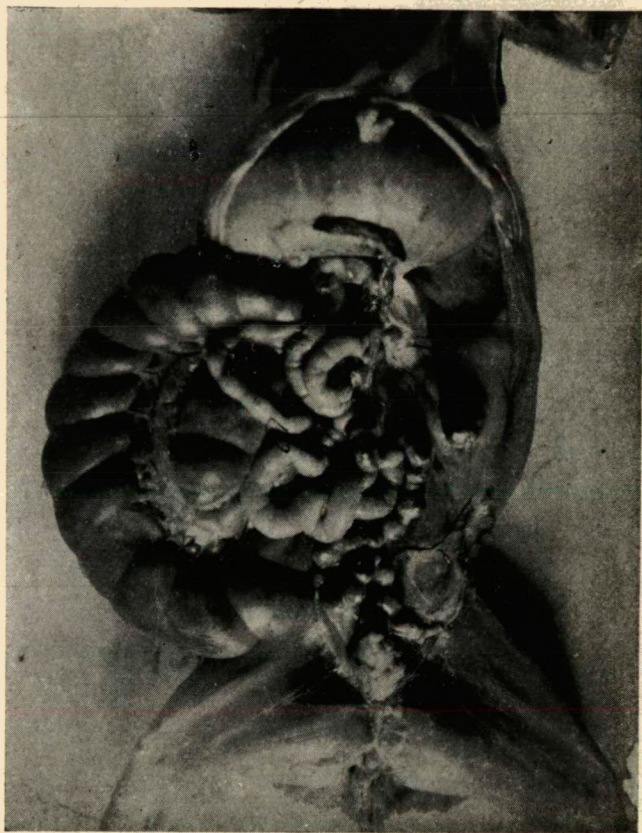


Abb. 19. Die eröffnete Bauchhöhle und seitlich verlagerten Därme sowie Mesenterium des unbehandelten *Kontrollkaninchens* der Versuchsreihe 2, Gewichtsgruppe 2; das Mesenterium ist fettgewebefrei, die Nieren sind durch wenig Fettgewebe umgeben. Gewicht des Fettgewebes 120 g, Gewicht der beiden Nebennieren 38 cg.



Abb. 20. Eröffnete Bauchhöhle des 5 Monate hindurch mit NH_4Cl behandelten Kaninchens der zweiten Versuchsreihe, Gewichtsgruppe 2; Därme und Mesenterium, in der Umgebung der Nieren, vor und seitlich der Wirbelsäule, vom Zwerchfell bis zum Mastdarm. Gewicht des Fettgewebes 1000 g, der beiden Nebennieren 128 cg.

Tieren — vom praktischen Standpunkt kaum durchführbar. Wir suchten daher eine Verbindung, deren Wirkung mit denen des Ammoniumhydroxyds übereinstimmt, ohne dabei die unangenehmen Nebenerscheinungen zu verursachen. Nach Versuchen mit den verschiedensten organischen und anorganischen, ammoniakhaltigen und ammoniakfreien chemischen Verbindungen fanden wir, daß u. a. *Ammoniumchlorid* durch seinen ständigen Charakter, seine leichte Verwendbarkeit, genaue Dosierbarkeit und schließlich durch den Umstand, daß es in entsprechender Verdünnung von den Tieren auch spontan genommen wird, über alle jene Eigenschaften verfügt, die es zur praktischen Verwendung geeignet erscheinen lassen. Die Wirkung von NH_4Cl auf den Chemismus des Organismus stimmt mit jener des NH_4OH überein.

Aus den Ergebnissen von POHL und MÜNZER, PORGES, LEIMDÖRFER und MARKOVICI, HALDANE u. a. geht nämlich hervor, daß NH_4Cl im Organismus ebenso eine Azidose hervorruft, wie dieses in bezug auf NH_4OH durch VENULET, GOEBEL und TISLOWITZ, ALWALL und GEIGER, HAZARD und VAILLE, so auch durch unsere eigenen Versuche nachgewiesen wurde. Im Sinne unserer früheren Feststellung, daß die Verschiebung des Chemismus in saurer Richtung, also die Azidose, als einheitliche Ursache NNR-Hypertrophie und NNR-Hyperfunktion verursacht, durften wir daher auch von der Behandlung mit NH_4Cl die NNR-Hypertrophie, bzw. NNR-Hyperfunktion als Folge erwarten. Als Folge der NNR-Hyperfunktion durften wir auf Grund der Versuchsergebnisse mit der stärkeren Gewichtszunahme der Versuchstiere rechnen. Die weiteren Versuche bestätigten unsere Annahme.

Bei der zweiten Versuchsreihe verabreichten wir NH_4Cl in Trinkwasser gelöst. Bei der Bestimmung der Dosis stützten wir uns auf die Ergebnisse von MARKET, der gesunden Menschen täglich je kg Körpergewicht 0,1—0,2 g NH_4Cl verabreicht hatte und in 5—6 Tagen die Verminderung der Alkalireserve um 20—30 %, also Azidose beobachtete. Unter Beachtung dieser Umstände schalteten wir bei unseren Versuchstieren in den ersten zwei Monaten der Behandlung nach je einer Woche Behandlung, je eine Woche Pause ohne Behandlung ein. Während der Behandlung erhielten die Tiere bei der Morgenfütterung (0,5 %) jeden zweiten Tag je 0,5 g NH_4Cl in 100 ccm Trinkwasser gelöst. Im dritten Monat erhielten die Tiere kein NH_4Cl , im vierten Monat jeden zweiten Tag 0,7 g NH_4Cl in 120 ccm Trinkwasser, im 5. Monat jeden zweiten Tag je 1,0 g NH_4Cl in 150 ccm Trinkwasser. Durch die 0,5 und 0,7 %-igen Lösungen wurde die Eßlust der Tiere nicht beeinflußt, sie tranken das Wasser ohne Unterbrechung; konzentriertere Lösungen wurden aber nur in einzelnen Portionen — inzwischen einige Bissen fester Nahrung — genommen, was etwa 1—2 Stunden in Anspruch nahm. Bei dieser Art der Dosierung blieb die Eßlust der Tiere stets erhalten, Appetitlosigkeit oder andere Nebenerscheinungen waren nicht zu beobachten. SALKOWSKI gab seinen Versuchstieren 2,5 g/kg Salmiak, was etwa 0,8 g Ammoniak entspricht, und beobachtete nach dieser Menge ebenfalls keine Vergiftungserscheinungen. Wir verabreichten unseren Kaninchen in der letzten Woche einmal 1,5 g NH_4Cl in 150 ccm Trinkwasser gelöst durch die Magen-

sonde, um die Wirkung einer größeren Dosis zu beobachten, konnten aber schon in 4—5 Minuten an mehreren Tieren beschleunigtes Atmen feststellen; die Tiere rührten hierauf die Speisen etwa $\frac{1}{2}$ Stunde nicht an. Bei einem 3800 g schweren Männchen traten $\frac{1}{2}$ Stunde nach Verabreichung dieser Dosis Krämpfe, Bewußtlosigkeit und Cheyne-Stokessches Atmen auf. Die Bewußtlosigkeit hatte 5 Stunden gedauert, dann kam das Tier zu sich, doch bestand noch etwa 2 Stunden hochgradiger Muskelklonus; nach Ablauf desselben machte das Tier wieder einen vollkommen normalen Eindruck. Nach dieser Erfahrung kehrten wir wieder zu den Dosen von je 1 g zurück, was die Tiere, wie bis dahin, im Trinkwasser gelöst spontan tranken.

Tabelle 15.

Die Mittelwerte der Gewichtszunahme der Kontrolltiere und der mit NH_4Cl behandelten Kaninchen. Zweite Versuchsreihe.

Gruppen	K ö r p e r g e w i c h t						Gesamt- zunahme		Gewichts- über- schuß	
	vor der Behand- lung	in Behandlungsmonaten								
	g	I. g	II. g	III. g	IV. g	V. g	g	%	g	%
10 behandelt	2320	2460	2622	2800	2964	3250	930	40	490	22
10 Kontrollen	2450	2580	2700	2811	2850	2890	440	18	—	—
10 behandelt	2860	3070	3214	3378	3576	3820	960	33.5	634	22
10 Kontrollen	2850	2950	3080	3130	3125	3176	326	11.5	—	—
10 behandelt	3450	3650	3814	3960	4130	4270	820	23.9	760	22.2
10 Kontrollen	3420	3460	3500	3490	3450	3480	60	1.7	—	—

Im Laufe ihrer Stoffwechselversuche gaben MAREK, WELLMANN und URBANYI den 2830—3449 g schweren Kaninchen täglich in ansteigenden Mengen je 10 kg Körpergewicht 1,5—5 g Ammoniumchlorid bzw. 3,2—5,7 g Ammonium dihydrophosphat durch die Magensonde, um Azidose zu erzeugen. Diese Tiere verloren die Eßlust, nahmen ab und verendeten in 5—19 Tagen unter Krämpfen an Säurevergiftung. Bei der Obduktion wurden hämorrhagische Gastritis (Verätzung?), Nephritis und Lungenödem gefunden. Durch diese Veränderungen werden die Erscheinungen sowie das Verenden der Tiere u.E. zur Genüge erklärt. Die diesen Tieren täglich verabreichten Mengen sind nämlich nach unserer Erfahrung für Kaninchen bestimmt tödlich. Der Umstand, daß bei der Obduktion hämorrhagische Gastritis zu finden war, spricht entschieden dafür, daß die Stoffe in einer starken Konzentration angewendet wurden, die eine ätzende Wirkung ausübte. Die natürliche Folge der dadurch entstandenen hämorrhagischen Gastritis war die Appetitlosigkeit, die wieder die Abmagerung zur Folge hatte. Aus den Abhandlungen geht nicht hervor, in welcher Konzentration das Mittel angewendet worden war. Bei unseren eigenen Mästungsversuchen gelangten die

verschiedenen chemischen Verbindungen (Ammoniumchlorid, Ammoniumdihydrophosphat usw.) in Dosen und Konzentrationen zur Anwendung, die niemals die oben beschriebenen unliebsamen Nebenerscheinungen verursachten, obwohl die Behandlung monatelang dauerte. Bei der Obduktion der Tiere waren in unseren Fällen die von den oben genannten Verfassern erwähnten schweren Veränderungen niemals zu finden. Dies ist ein deutliches Beispiel dafür, daß man bei verschiedener Dosierung derselben chemischen Stoffe zu stark abweichenden Ergebnissen gelangen kann.

Die Mästungsversuche der *zweiten Versuchsreihe* führten wir an 30 Kaninchen aus. Je nach dem Anfangsgewicht der Tiere wurden diese in 3 Gruppen zu je 10 Tieren eingeteilt. Gewichtsgruppe 1: 10 Tiere, Anfangsgewicht 2200–2500 g, durchschnittlich 2320 g, Gewichtsgruppe 2: 10 Tiere Anfangsgewicht 2550–3000 g, durchschnittlich 2860 g und Gewichtsgruppe 3: 10 Tiere, Anfangsgewicht 3050–3600 g, durchschnittlich 3450 g. Als Kontrollen dienten dieselben 30 Tiere mit ähnlichem Anfangsgewicht wie in der ersten Versuchsreihe. Die mit NH_4Cl erzielten Mästungsversuche sind in Tabelle 15 dargestellt. Der Kürze wegen werden auch hier wieder die bei behandelten und Kontrolltieren erreichten Mittelwerte angegeben.

Ergebnisse bei der zweiten Versuchsreihe (s. Tab. 15). Gewichtsgruppe 1: Anfangsgewicht der 10 Tiere im Durchschnitt 2320 g, nach 5 Monate dauernder Behandlung mit NH_4Cl Erhöhung auf 3250 g; die Tiere nahmen also in 5 Monaten im Durchschnitt 930 ± 85 g. zu, d. s. 40 % des ursprünglichen Gewichtes. Anfangsgewicht der (unbehandelten) 10 Kontrolltiere im Durchschnitt 2450 g, in 5 Monaten Erhöhung auf 2890 g; die Kontrolltiere nahmen demnach in derselben Zeit im Mittel 440 ± 35 g zu, d. s. 18 % des ursprünglichen Gewichtes. In 5 Monaten haben also die mit NH_4Cl behandelten Tiere einzeln um 490 g — d. s. 22 % des Anfangsgewichtes — mehr zugenommen, als die ebenso ernährten Kontrolltiere gleichen Gewichtes während derselben Zeit. Geht man von der durchschnittlichen Gewichtszunahme der Kontrolltiere (440 g) aus, dann ergibt sich aus der mittleren Gewichtszunahme der behandelten Kaninchen (930 g), bzw. aus dem Unterschied zwischen diesen beiden Werten (= 490 g im Durchschnitt), daß die behandelten Kaninchen durchschnittlich um 111, 3 % stärker zugenommen haben als die entsprechenden Kontrollen. Nach der Wahrscheinlichkeitsrechnung ist die Gewichtszunahme der behandelten Tiere der Gewichtsgruppe 1 entschieden signifikant. ($k = 6,9$).

Zweite Versuchsreihe, Gewichtsgruppe 2: 10 behandelte Kaninchen, durchschnittliches Anfangsgewicht 2860 g; Behandlung mit NH_4Cl 5 Monate, nach Erhöhung auf 3820 g. Während dieser Zeit hat somit je ein Tier durchschnittlich um 960 ± 58 g, d. s. 33,5 % des ursprünglichen Gewichtes zugenommen. Anfangsgewicht der 10 Kontrolltiere im Durchschnitt 2850 g, in 5 Monaten erhöht auf 3176 g, Gewichtszunahme in 5 Monaten im Durchschnitt 326 ± 32 g, d. s. 11,5 % des Anfangsgewichtes. Die mit NH_4Cl behandelten Tiere nahmen um 634 g = 22 % des Anfangsgewichtes stärker zu als die Kontrollen unter gleichen Bedingungen. Unterschied zwischen den beiden Gewichtszunahmen $960 - 326 = 634$. (Abb. 18) Die behandelten Tiere nahmen daher um 194,4 % stärker zu als die entsprechen-

Sowohl die behandelten wie auch die Kontrolltiere mit niedrigerem Anfangsgewicht nahmen dabei verhältnismäßig stärker zu als die Tiere mit größerem Anfangsgewicht. Dieses dürfte — wie bei der ersten Versuchsreihe — auf den verschiedenen Entwicklungsgrad, bzw. auf das verschiedene Lebensalter der Tiere zurückzuführen sein. Bei den jüngeren (leichteren) Tieren ist somit ein Teil der Gewichtszunahme neben dem Fettansatz wahrscheinlich auch durch Zunahme anderer Gewebe zu erklären. Zu bemerken ist jedoch, daß die behandelten Tiere der Gruppe 1 durchschnittlich um 490 g, die der Gruppe 2 um 634 g und die der Gruppe 3 um 760 g mehr zunahmen als die entsprechenden Kontrolltiere gleichen Anfangsgewichtes. Dieses besagt, daß man durch die NH_4Cl -Behandlung bei den (älteren) Tieren mit höherem Anfangsgewicht ein stärkeres Plus an Gewichtszunahme erreichen kann als bei den (jüngeren) Tieren mit niedrigerem Anfangsgewicht.

In Bezug auf die Zeitdauer, in der die Gewichtszunahme erreicht wurde, ist folgendes zu sagen: Die behandelten Tiere der Gewichtsguppe 1 nahmen in 3 Monaten, die der Gruppe 2 in 2 Monaten und die der Gruppe 3 in 1 Monat so viel zu, wie die Kontrolltiere in 5 Monaten. Daraus folgt, daß durch die Verabreichung von NH_4Cl die Mästungsdauer der Kaninchen mit geringem Anfangsgewicht um $\frac{2}{5}$, bei jenen mit mittlerem Anfangsgewicht um $\frac{3}{5}$ und bei den Tieren mit größerem Anfangsgewicht um $\frac{4}{5}$ verkürzt werden kann, d. h. daß diese Tiere in einer um so viel kürzeren Zeit dieselbe Gewichtszunahme erreichen können wie die unbehandelten. Mit Hilfe der NH_4Cl -Behandlung kann man also entweder in kürzerer Zeit zu demselben Ergebnis gelangen wie bei den Kontrollen in längerer Zeit, oder man kann in derselben Zeit eine wesentlich größere Gewichtszunahme erzielen als bei den Kontrolltieren.

Der Vergleich der Versuchsergebnisse bei der Behandlung mit NH_4OH (Versuchsreihe 1) mit jenen bei der Verwendung von NH_4Cl (Versuchsreihe 2) führt zu folgendem Schluß; stets handelt es sich um den Durchschnittswert der Gewichtszunahme bei den behandelten Tieren in 5 Monaten. *Gewichtsguppe 1:* Versuchsreihe 1: 880 g, Versuchsreihe 2: 930 g; also um 50 g mehr. *Gewichtsguppe 2:* Versuchsreihe 1: 685 g, Versuchsreihe 2: 960 g; also um 275 g mehr. *Gewichtsguppe 3:* Versuchsreihe 1: 604 g, Versuchsreihe 2: 820 g, also um 216 g mehr als bei Versuchsreihe 1. Will man die zwischen den beiden Versuchsreihen vorhandenen Unterschiede in Prozenten ausdrücken, so ergibt sich, daß die Tiere der Versuchsreihe 2, Gruppe 1 um 5–6 %, Gruppe 2 um 43 % und Gruppe 3 um 35,7 % mehr zugenommen haben, als die Tiere der entsprechenden Gewichtsguppen der Versuchsreihe 1 in derselben Zeit.

Unsere Versuche beweisen, daß man durch die Behandlung von Kaninchen mit NH_4OH oder NH_4Cl eine stärkere Gewichtszunahme erreichen kann, als bei den ebenso ernährten aber unbehandelten Kontrolltieren in derselben Zeit. Die Erhöhung der Gewichtszunahme ist nach statistischen Berechnungen entschieden als signifikant anzuspochen. Wie aus unseren Ergebnissen zu schließen ist, ist durch NH_4Cl eine stärkere Gewichtszunahme zu erzielen als durch NH_4OH . Ammoniumchlorid hat außerdem noch den Vorteil,

daß es infolge seiner beständigeren Natur leichter zu handhaben und genauer zu dosieren ist und im Trinkwasser gelöst von den Tieren ohne Widerstand genommen wird.

17. Teilnahme des Fettes und anderer Gewebe an der Gewichtszunahme der behandelten und unbehandelten Tiere.

Anläßlich der Obduktion der Versuchstiere konnten wir feststellen, daß die Erhöhung der Gewichtszunahme der Tiere beider Versuchsreihen in erster Linie auf die bei Kaninchen ungewöhnlich starke Fettvermehrung zurückzuführen ist; die behandelten Tiere wiesen anläßlich der Obduktion wesentlich mehr Fett auf als die Kontrollen. Besonders stark war der Fettansatz im perirenalen Gewebe; in der retroperitonealen Gegend, vom Zwerchfell angefangen vor und an den Seiten der Wirbelsäule bis ins kleine Becken; ferner am Oment, Mesenterium, Perikard und unter der Haut, besonders an der Bauchwand, im Rücken zwischen den Schulterblättern und am proximalen Ende der Vorderbeine; mitunter fand sich auch noch Fettansatz zwischen den Halsmuskeln und an den Seiten der Brust. Bei den Kontrolltieren hingegen war nur im perirenalen Gewebe etwas Fett zu finden. Auf nebenstehenden Abbildungen sind die Fettansammlungen an den erwähnten Stellen der Bauchhöhle bei den behandelten Tieren deutlich zu sehen (Abb. 17 und 20); bei den Kontrolltieren ähnlichen Anfangsgewichtes befindet sich hingegen verhältnismäßig sehr wenig Fettgewebe (Abb. 16 u. 19).

Wir konnten das Maß der Fettansammlung auch näher bestimmen. Zu diesem Zweck wurde bei je 5 Kaninchen aller drei Gewichtgruppen, sowie der entsprechenden Kontrollen der zweiten Versuchsreihe (NH_4Cl), das leicht erreichbare subkutane und das Fett der Bauchhöhle jedes Tieres herausgeschält und das Gewicht desselben wurde in jedem Fall besonders bestimmt. Um das schwerer zugängliche intermuskuläre Fett zu bestimmen, wurden die Tierleichen nach der Entfernung der Haut und Eingeweide in Teile zerlegt, die jedem Tier entsprechenden Teile in je ein verschlossenes Gefäß gebracht und 6 Stunden im Thermostat bei 100°C gehalten. Schließlich bestimmten wir das Gewicht des geschmolzenen Fettes und berechneten daraus das Gewicht des intermuskulären Fettes. Um dies durchführen zu können, mußten wir das Verhältnis zwischen dem schmelzbaren Fett und dem beim Schmelzen verbleibenden Geweberückstand (Grieben) kennen. Zu diesem Zweck brachten wir je 100 g des Fettgewebes von 6 behandelten Kaninchen in geschlossene Gefäße, hielten diese abermals 6 Stunden im 100°C Thermostat und bestimmten nach Auspressen des Fettgeweberückstandes das Gewicht des geschmolzenen Fettes und des Geweberückstandes. Aus 600 g Fettgewebe erhielten wir auf diese Weise 552 g flüssiges Fett und 48 g Geweberückstand. Das Fettgewebe der behandelten Kaninchen enthält demnach im Durchschnitt 8 % Fettgeweberückstand (Grieben). Bei der Bestimmung des intermuskulären Fettes wurden daher zu dem Gewicht des geschmolzenen Fettes 8 % hinzu-